

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

239

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean Pierre GLEISES

Né le 2 août 1887, à Béziers (Hérault).

**Rôle antitoxique du Foie
au cours des infections aiguës**

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean Pierre GLEISES

Né le 2 août 1887, à Béziers (Hérault).

**Rôle antitoxique du Foie
au cours des infections aiguës**

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
BARIETY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
CATHALA Pathologie médicale.	

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.	
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
IOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL..	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LEVY ..	Pharmacologie.

MM.	
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER .	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ...	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.
AUBERTIN.	
BRULE.	
CHABROL.	
DONZELOT.	
DUVOIR.	
LIAN.	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT.	
SEZARY.	

MM.	
BASSET.	Clinique chirurgicale
BROCQ.	
CADENAT.	
GATELLIER.	
MOURE.	
QUENU.	
VELTER.	

MM.	
ECALLE.	Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MON BEAU-PÈRE, MONSIEUR ADOLPHE SCHOELLER

Officier de la Légion d'Honneur.

A MA FEMME

DOCTEUR MARIE SCHOELLER-GLEISES

Croix de Guerre.

Ancien Interne Provisoire des Hôpitaux de Paris.

En témoignage de profonde affection.

A MES ENFANTS

A TOUS MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Officier de la Légion d'Honneur.

Professeur d'Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.

Membre de l'Académie de Médecine.

*En témoignage de mon profond respect
et de ma vive gratitude pour l'honneur qu'il
m'a fait en acceptant la présidence de cette
thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT

Commandeur de la Légion d'Honneur.
Professeur de Clinique Médicale des Enfants
à la Faculté de Médecine.
Membre de l'Académie de Médecine.
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades.

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUVIERE

Officier de la Légion d'Honneur.
Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine.
Membre de l'Académie de Médecine.

*En témoignage de ma vive gratitude pour
la sollicitude qu'il m'a témoignée dès le début
de mes études.*

1933-34 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT
Hôtel-Dieu

MONSIEUR LE PROFESSEUR GREGOIRE
Hôpital Saint-Antoine

1934-35 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SCHWARTZ
Hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE
Hôpital de la Pitié

1935-36 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE
Hôpital de la Pitié

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT
Hôpital des Enfants Malades

MONSIEUR LE DOCTEUR DARRE
Hôpital des Enfants Malades

1936-37 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN
Hospice de La Salpêtrière

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
Hôpital Claude Bernard

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU
Clinique Tarnier

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LANTUEJOUL
Clinique Tarnier

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT
Hôpital Saint-Louis

MONSIEUR LE DOCTEUR TZANK
Hôpital Saint-Louis

1937-38 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION
Hôpital Necker

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE
Hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN
Hôtel-Dieu

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE
Hôpital Sainte-Anne

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVY-VALENSI
Hôpital Sainte-Anne

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ

A MES MAÎTRES DE MÉDECINE LÉGALE ET PSYCHIATRIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BALTHAZARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIEDELIEVRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVY-VALENSI

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUVOIR

MESSIEURS LES DOCTEURS DESOILLE, HAUSER,
CELLIER, KOHN-ABREST

A TOUS MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEBAT

Commandeur de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a largement ouvert l'accès de
ses laboratoires de recherches et de son
service de bibliographie.*

LE ROLE ANTITOXIQUE DU FOIE

La notion d'insuffisance hépatique, écrit M. PERRIN dans les *Régulations Hormonales* (1 vol. Baillière, édit. 1937) mérite mieux que l'abus qu'en fait le public, car elle correspond à une déficience du foie dans l'un ou l'autre ou dans plusieurs des éléments de son rôle important et complexe.

Claude BERNARD, le premier, attira l'attention sur la possibilité d'une sécrétion interne hépatique en signalant le déversement dans le sang sus-hépatique du glucose élaboré ou reconstitué par le foie. Après lui, A. GILBERT exposa la prépondérance du rôle de la glande vasculaire sur celui de la glande biliaire. L'école de GILBERT et ses nombreux élèves s'attachèrent ainsi à étudier et mettre en valeur les activités multiples de cet organe.

Le glucose n'est certes pas une hormone au sens précis où nous entendons actuellement ce terme, mais il constitue un des éléments essentiels des échanges chimiques organiques et la connaissance de la glycogénie « marque une étape décisive ». Toute déficience hépatique entraîne une modification de la fonction glycogénique, et son étude constitue un excellent test pour apprécier l'état exact du fonctionnement de la glande.

Toutes les influences toxiques, quelle que soit leur origine, chimique ou microbienne, même les plus bénignes retentissent sur la cellule hépatique et troublent rapidement ses activités.

Or, le foie, « organe dépurateur » selon le terme de CARNOT, constitue notre meilleur système de défense contre les agressions nocives exogènes ou endogènes.

Le foie fabrique de l'urée avec les produits de désintégration des substances albuminoïdes, il transforme les phénols en sulfo-conjugués, il protège l'organisme contre les effets massifs des métaux lourds toxiques qu'il emmagasine, il retient les microbes tant que leur abondance ne le « force » pas lui-même et dérive vers la bile la plupart des poisons.

Le rôle anti-toxique du foie s'avère ainsi de toute première importance.

Existe-t-il dans le foie une hormone particulière affectée à cette fonction ?

Depuis 1926, les travaux de l'Université Impériale de Tokio se sont attachés à l'éclaircissement de cette question (recherches de SATO, TAKAMATSU, SHIBATA, HORIUTI, YOSHIDA, etc... en tout une centaine de mémoires).

Les auteurs extraient cette hormone « Yakriton » en partant d'extrait aqueux de foie qu'ils évaporent à basse température et en le traitant successivement par l'alcool, l'éther, le toluol, le charbon. Ils obtiennent, en définitive, une substance incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther et l'alcool, injectable par voie rectale ou parentérale.

Ce produit protège le lapin contre l'intoxication expérimentale du chlorure d'ammonium.

La posologie du Yakriton s'établit ainsi : l'unité est le dixième de la dose nécessaire pour protéger un lapin contre la toxicité d'une solution fraîche de chlorure d'ammonium à 3 % administrée par voie intra-péritonéale à raison de 10 cc. par kilo cinq minutes après l'injection sous-cutanée de Yakriton. Mais les auteurs insistent sur le fait que les animaux utilisés doivent être sélectionnés de telle sorte que leur tolérance toxique retarde les convulsions à la quinzième minute.

Ces précautions expérimentales étant réalisées, on observe que l'hormone augmente la résistance des animaux aux intoxications par l'urée, aux injections sous-cutanées d'une solution hypertonique de glucose ou aux infections bactériennes.

Malheureusement, l'expérimentation clinique de cette hormone ne fournit pas d'aussi brillants résultats que ceux obtenus expérimentalement.

Dans la scarlatine, la néphrite que les auteurs japonais estiment être en grande partie provoquée par l'insuffisance hépatique, l'hormone ferait tourner court l'affection si elle est injectée durant les quatre jours au début. De même elle protégerait contre les venins de serpents.

En réalité, toutes ces constatations sont encore bien limitées. « L'hormone anti-toxique, conclut FRIESSINGER qui en fait une soigneuse étude, n'a pas encore apporté des arguments assez valables, assez

solides pour qu'on puisse ni formellement en accepter l'existence, ni en préconiser l'emploi dans des conditions cliniques assez précises ».

Mais si l'existence réelle d'une hormone hépatique particulière, spécialement préposée au rôle anti-toxique n'est pas encore complètement élucidé, les travaux modernes permettent d'affirmer que les extraits hépatiques possèdent une action anti-toxique réelle.

Cette action, les extraits hépatiques la manifestent au cours de tous les phénomènes susceptibles de déclancher des processus nocifs dans l'organisme : accidents sériques, accidents médicamenteux, accidents toxémiques au cours des infections, etc...

C'est à l'étude de ces derniers et au rôle protecteur exercé par l'opothérapie hépatique au cours de certaines infections que nous avons consacré le présent travail.

L'opothérapie hépatique et l'infection.

GILBERT, CARNOT, CHAUFFARD, WIDAL et ABRAMI, ACHARD, N. FIESSINGER, V. VILLARET, JUSTIN-BESANÇON ont successivement constaté que le rôle du foie amoindri par un état infectieux aigu ou chronique peut être relevé par une médication hormonale similaire dont l'introduction dans l'économie donne des résultats remarquables.

Les études expérimentales de GILBERT et CARNOT, H. ROGER et M. GARNIER, FIESSINGER, LÉON BINET per-

mettent de penser que l'action anti-toxique s'exerce non seulement dans le foie lui-même, mais qu'elle se poursuit dans tout l'organisme où les hormones hépatiques réalisent des phénomènes phylactiques ou anagotoxiques de BILLARD ou des processus métathétiques (M. PERRIN, A. CUÉNOT).

Nous n'étudierons pas ici l'insuffisance hépatique et l'activité de l'opothérapie au cours des états infectieux chroniques. Les recherches sur ce sujet sont nombreuses et ne peuvent être brièvement résumées.

Dans la tuberculose pulmonaire notamment, on sait combien le pronostic est fonction des troubles hépatiques qui tiennent sous leur dépendance certaines diarrhées rebelles, certaines anorexies, voire même ces états d'anergie sur lesquels FIESSINGER et BRODIN ont insisté.

Selon VILLARET et JUSTIN-BESANÇON l'usage de l'opothérapie permet d'améliorer grandement ces complications ou d'en écarter la menace. Ces auteurs signalent même sous l'effet de cette médication l'amélioration de certaines poussées thermiques, de certaines fièvres du type inverse, etc...

Depuis quelques années, l'utilisation de l'opothérapie hépatique au cours des infections aiguës s'est de plus en plus généralisée.

On l'a utilisée non plus seulement pour traiter les séquelles, l'asthénie, l'anorexie, les troubles hépatiques consécutifs aux maladies infectieuses, mais à *titre préventif*, dès la période d'invasion pour stimuler et remplacer le foie déficient et s'opposer en

quelque sorte à son envahissement par les toxines microbiennes.

Toutes les infections aiguës, diphtérie, scarlatine, typhoïde, grippe, broncho-pneumonie touchent l'organe, ce qui assombrit le pronostic et peut ultérieurement laisser persister un trouble durable de son fonctionnement. Bactéries et toxines microbiennes affluent pour être éliminées au niveau du foie fréquemment déjà lésé par des atteintes antérieures, des intoxications (alcoolisme) ou par une hérédité chargée (hépatisme familial, syphilis).

L'opothérapie détermine des résultats d'autant satisfaisants qu'elle a été plus précocement utilisée et qu'elle est *administrée à doses suffisantes*.

En outre, VILLARET insiste sur le fait que dans les affections portant atteinte à l'intégrité de la cellule hépatique, il y a intérêt à agir sur le débit urinaire par les extraits de foie ainsi que l'a préconisé PERRIN au Congrès de l'Insuffisance rénale à Evian.

L'opothérapie agit presque immédiatement sur la diurèse, et c'est là encore un excellent exemple du rôle du foie sur l'élimination de l'eau.

L'utilisation des extraits hépatiques au cours des infections aiguës n'est d'ailleurs pas nouvelle.

En 1933, dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Ch. MATTEI présentait une expérimentation remontant à 10 années sur la thérapeutique des délires infectieux et toxiques par ces extraits.

« Les faits que nous avons observés, écrit cet au-

teur, semblent montrer que les extraits hépatiques injectables peuvent atténuer, sans doute par action stimulante et par action de suppléance, l'insuffisance hépatique et avec elle les troubles délirants liés aux altérations du foie et notamment de sa fonction antitoxique.

Depuis la plus haute antiquité, mauvais foie et troubles mentaux apparaissent en relations directes dans les doctrines d'Hippocrate, Galien, puis plus tard d'Ambroise Paré, de Seuner; au XVIII^e siècle, Pinel et Esquirol; au XIX^e, Delaye, Foville, Hamond; plus près de nous, Cyr, Raphely, les physiologistes de la fin du XIX^e siècle établissent les rapports fonctionnels du foie et du système nerveux.

Nous avons pu faire de nombreuses observations et, s'il en fut des négatives, l'action favorable nette obtenue dans 50 cas environ nous a paru mériter d'être mise en lumière. Elle nous a montré que l'emploi précoce, à fortes doses, d'extrait hépatique injectable par voie sous-cutanée était un des meilleurs moyens d'arrêter les délires infectieux ou toxiques ».

Ces malades présentaient des infections d'origine intestinale où étaient atteints de fièvre typhoïde ou de pneumonie.

La médication agit favorablement en entraînant la sédation nette et rapide de l'agitation, la disparition du délire.

« Lorsque les injections d'extrait hépatique furent pratiquées au cours des premières vingt-quatre heures du délire, la sédation apparut vingt-quatre ou trente-six heures après le début du traitement.

Plus l'opothérapie fut tardive, plus a été lente la rémission favorable que l'on attendait d'elle.

Dans tous les cas favorables deux à six jours d'opothérapie ont suffi à faire disparaître le délire.

La prolongation du traitement opothérapique nous a paru une utile précaution et pendant deux à cinq jours après la fin du délire nos malades ont eu des injections quotidiennes d'extrait de foie qui leur furent d'ailleurs profitables à tous points de vue.

Nos insuccès se rapportent à des cas graves d'insuffisance hépato-rénale profonde dans lesquels l'opothérapie hépatique fut tardivement entreprise et qui eurent pour la plupart une terminaison fatale.

Il semble donc que l'apparition du délire au cours de certaines infections ou intoxications doive évoquer pour le clinicien une pathogénie dans laquelle l'insuffisance hépatique sera au premier rang ».

Utilisant la méthode de MATTEI, H. GOUDE et GIRARD ont traité à Angers les cas de « delirium tremens » qui compliquent fréquemment dans cette région les infections aiguës par l'association d'un extrait hépatique (Hépacrine) au somnifène et à l'huile camphrée. Leurs résultats favorables amènent les auteurs à conclure que l'extrait hépatique constitue une thérapeutique étiologique de l'insuffisance hépatique dont sont atteints tous ces malades et les aide à supporter en même temps que l'infection une médication toxique comme le somnifène. Aucune intolérance ne fut en effet constatée, même chez des sujets présentant de sévères lésions du foie.

RECHERCHES PERSONNELLES

Etude de l'extrait hépatique.

Les extraits hépatiques utilisés pour le traitement de ces états d'insuffisance ont été essayés sous toutes les formes et par les différentes voies d'introduction : voies buccale, sous-cutanée, intramusculaire.

Les préparations utilisées à la suite des travaux de GILBERT et CARNOT furent, d'abord des poudres de foie desséchées dans le vide, données à la dose de 0,50 à 1 gr. par la bouche, puis des extraits hydro-solubles, obtenus à partir de ces poudres.

Les travaux de G. H. WHIPPLE sur la valeur thérapeutique des extraits hépatiques dans l'anémie a suscité, depuis ces vingt dernières années, la préparation d'une série d'extraits par des procédés nouveaux.

Quand on eut établi que ces produits actifs sur la régénération sanguine conservaient intacte la propriété anti-toxique du foie, on s'adressa à ces préparations, la plupart d'entre elles, pratiquement désalbuminées et délipoidées (méthode de COHN-MINOT) ayant l'avantage de présenter une équivalence élevée en organe sous un volume réduit.

Nous signalons ici un intéressant travail de

F. SCHIAPPOLI sur l'action anti-toxique de ces préparations qui contiennent le principe anti-anémique.

F. SCHIAPPOLI constata que ces extraits témoignent chez le lapin d'une activité anti-toxique nette dans les intoxications endogènes aiguës qui surviennent après ligature des uretères ou du cholédoque, ainsi que dans l'insuffisance hépatique aiguë qui succède à la ligature de l'artère hépatique.

Chez l'homme, l'effet anti-toxique de ces mêmes extraits se manifeste également.

F. SCHIAPPOLI admet que les extraits anti-anémiques, à côté de leur action anti-toxique, stimulent les fonctions du foie en même temps qu'ils remplacent en partie l'organe déficient.

L'extrait hépatique que nous avons utilisé pour cette expérimentation (extrait hépatique hydroalcoolique, pratiquement désalbuminé et délipoidé) a été essayé quant à son action anti-toxique générale par le Dr ARTHUS et Mlle PROVOOST au Laboratoire des recherches organothérapiques de Garches (Ann. de Thérap. Biol., Avril 1938).

Après avoir rappelé comment les extraits hépatiques protègent l'organisme contre les divers traumatismes chimiques ou infectieux, les auteurs accordant au mot anti-toxique son sens très large, ont tenté de mettre en évidence une *relation entre l'administration d'un extrait hépatique et l'exaltation de la résistance organique anti-toxique*.

A cette fin, ils ont étudié le rôle de l'extrait hépatique dans une intoxication alimentaire expérimentale provoquée chez le rat.

Lorsqu'on fait prendre au rat blanc, à partir du moment de son sevrage, du lait en poudre comme unique aliment (en lui fournissant, bien entendu, de l'eau ordinaire à discrétion), on distingue une différence importante dans sa croissance et dans son comportement, suivant que ce lait a été écrémé ou non, suivant qu'il contient ou ne contient pas une certaine proportion de saccharose (ajouté au moment de sa fabrication ou ultérieurement). Avec le lait sec écrémé, non sucré notamment, des accidents d'une symptomatologie assez caractéristique se manifestent.

Un facteur capital intervient ici dans la rapidité d'apparition et dans la nature des troubles : c'est l'âge à partir duquel on établit chez l'animal l'alimentation exclusive au lait sec écrémé.

a) Chez les rats de 4 semaines : la mort se produit en 48 heures au maximum et 36 heures au minimum; tous ces animaux succombent, au cours de cette courte période; on observe des troubles respiratoires, des troubles de la démarche, les animaux chancellent, perdent totalement leurs forces et leur tonicité musculaire.

b) Chez les rats de 6 semaines : les animaux commencent par présenter une période muette, où leur état général semble excellent et où aucun trouble décelable ne peut être relevé à l'examen direct. Puis, au bout de deux ou trois jours, rarement plus, et assez brusquement, le poil cesse d'être brillant : il ternit, il jaunit, il devient collant et se trouve aggro-

méré par des débris alimentaires. La peau de l'abdomen est encore plus souillée, notamment par l'urine et les selles; la queue est poisseuse et enduite de matières fécales : l'animal cesse de prendre soin de la propreté de son corps comme il fait d'habitude. En même temps, sa démarche devient hésitante, il se ramasse sur lui-même, diminue de longueur, se laisse traîner sur le sol de sa cage comme s'il n'avait plus la force de se soutenir; ses yeux sont légèrement clos; cependant, il continue à manger et à boire. Vers le cinquième jour, les accidents s'aggravent, l'aspect devient de plus en plus répugnant, les selles sont tout à fait diarrrhétiques; des troubles de la respiration apparaissent dans le sens d'un ralentissement et d'une difficulté respiratoire. L'équilibration est de plus en plus difficile, les forces diminuent. Des crises convulsives peuvent se produire, crises de plus ou moins longue durée, avec des tremblements de tout le corps, spécialement déclenchés par les essais de marche et sans que l'animal se couche sur le côté. Quelques heures après, ou 24 heures au plus, la mort survient. Les cas de survie sont extrêmement rares.

c) Chez les rats de 8 semaines : les faits sont sensiblement analogues, sauf, peut-être, que les accidents apparaissent plus tardivement et avec moins de brusquerie. La mortalité cesse d'être générale : une moitié des animaux survit. Quelques-uns présentent des accidents sans mourir, mais ils sont rares.

d) Chez les rats de 10 à 12 semaines : la mortalité et la morbidité diminuent de plus en plus.

e) Les animaux adultes peuvent supporter ce régime pendant de longs mois sans en souffrir notablement, du moins d'une manière apparente.

L'hypothèse d'une avitaminose ou d'impossibilité de l'organisme de faire face à sa dépense énergétique en présence de la faible quantité de lipides qu'il reçoit s'impose immédiatement. Or, l'expérience démontre que l'adjonction de vitamines diverses ne modifie rien au tableau et que l'on peut, d'autre part, alimenter de jeunes rats avec un régime pratiquement dépourvu de lipides pendant quelque temps, sans produire d'accidents.

Abandonnant cette hypothèse, on a supposé l'intervention d'un déséquilibre apporté dans le lait par écrémage. Peut-être y avait-il excès de protéines alimentaires ? Cet argument ne put être admis comme valable puisqu'il a été possible de maintenir, non seulement en vie mais en bon état de croissance, de jeunes rats avec des régimes contenant jusqu'à 93,5 % de protides.

Les auteurs furent ainsi amenés à conclure de façon formelle à une *intoxication par excès de lactose*, en notant d'ailleurs que l'excès de protides concomitant exagère l'intoxication lactosique pure. Dans tous ces essais, le rétablissement d'un taux acceptable de lactose supprima toute toxicité au régime.

Etant en possession d'une intoxication nettement définie, constante et rapide, ils recherchèrent si un extrait hépatique hydroalcoolique pratiquement désalbuminé et délipoïdé pouvait s'opposer à cette intoxication.

Le tableau suivant résume les expériences :

Lait écrémé exclusif			5 jours	8 jours	6 jours
—	—	+ 0,04 d'ext. hépatique	7 —	8 —	8 —
—	—	+ 0,10 — —	6 —	6 —	7 —
—	—	+ 0,20 — —	6 —	6 —	6 —
—	—	+ 0,50 — —	survie	survie	survie
—	—	+ 1 cc. — —	—	—	—

1 cc. d'extrait hépatique correspondait ici à 5 gr. de foie frais.

Il a semblé intéressant de faire part d'un cas concret expérimental, facilement vérifiable, de l'action antitoxique d'un extrait hépatique, en donnant au mot anti-toxique le sens très général auquel il faut savoir, pour l'instant, se borner.

EXPERIMENTATION CLINIQUE

De nombreux auteurs, VILLARET, AZERAD, MATTEI ayant signalé l'influence à la fois curatrice et préventive des extraits hépatiques sur l'évolution des infections aiguës, il nous a paru intéressant de les employer systématiquement au cours de ces états chez l'enfant et chez l'adulte.

Un travail analogue de J. WILSON et W. CARAY a été publié dans le Journ. Amer. Med. Sciences en 1937. Les auteurs ont utilisé un extrait hépatique actif par voie parentérale. Cet extrait correspondait à une haute teneur en organe frais, mais l'équivalence exacte n'est pas donnée au cours de l'article.

Voici quelques-unes de nos observations :

OBSERVATION I.

Mme Chem..., 27 ans, hospitalisée avec le diagnostic de grippe (40°, trachéo-bronchite aiguë, crachats muco-purulents), présente au 3^e jour de l'infection une crise d'urticaire généralisée avec bouffissure de la face, vomissements, sensibilité hépatique, urines rares (600 cc.) et foncées, matières décolorées (température 39°8).

Au 4^e jour, les téguments et les conjonctives sont

nettement colorés en jaune, la recherche des pigments biliaires et de l'urobiline dans l'urine se montre fortement positive. L'intolérance gastrique est presque complète. On donne à la malade une ampoule d'extrait hépatique buvable (12 cc. correspondant à 100 gr. de foie en nature). La médication est tolérée. Une seconde ampoule administrée au bout de 12 heures est également conservée.

Au 6^e jour, les vomissements n'ont pas réapparu, il n'y a plus de nausées. Les urines sont encore peu abondantes (700 cc.), foncées, les matières moins liquides ont conservé la teinte mastic.

Au 7^e jour, une débâcle urinaire s'installe : 1.900 cc., la température passe de 39° à 38°1. L'urticaire s'efface.

La médication est continuée à la dose quotidienne de 1 ampoule d'extrait.

Au bout d'une semaine de traitement, les urines sont redevenues normales (1.200 cc.), la sensibilité hépatique a complètement disparu, la peau et les muqueuses se décolorent, les selles reprennent une teinte normale.

Le traitement n'est pas interrompu. Au 9^e jour, la défervescence est complète. La convalescence s'effectue très rapidement sans asthénie.

OBSERVATION II.

M. B..., 47 ans. Ce malade a déjà présenté antérieurement deux ictères.

Au début d'une *grippe* (coryza aigu, amygdalite,

trachéite, température 39°6) il présente des coliques et de la diarrhée : 6 à 8 selles presque liquides, décolorées et fétides et se plaint d'une douleur violente dans l'hypochondre droit.

A l'examen, le cœur est normal, les poumons sont pleins de râles humides, le foie sensible, volumineux déborde de trois travers de doigt les fausses côtes.

En 24 heures, les muqueuses et les téguments se colorent intensément. Il n'y a pas de vomissement.

Les urines (250 cc.), foncées, contiennent des traces de pigments biliaires. Le malade est torpide.

Il reçoit en 12 heures 2 ampoules d'extrait hépatique buvable (12 cc. correspondant à 100 gr. de foie en nature).

Les urines, encore très foncées, passent à 450 cc. au second jour du traitement. Le malade semble moins abattu, la diarrhée a cessé. Le traitement est continué aux mêmes doses. Les urines augmentent ainsi de volume : 470 cc. (3^e jour), 500 cc. (4^e jour), 700 cc. (5^e jour). Les phénomènes laryngo-pulmonaires ont presque disparu. La suppression des troubles intestinaux permet d'augmenter l'abondance des boissons, très sucrées. La sensibilité hépatique s'atténue. Dès le 4^e jour, la somnolence a complètement disparu et la température est revenue en lysis à 37°6.

Les phénomènes pulmonaires ont rétrocedé. A la fin de la semaine, les urines sont à 1.500 cc. (contenant encore des traces de pigments), les téguments demeurent très colorés, mais les selles sont normales et l'état général satisfaisant.

Le traitement est continué à la dose quotidienne d'une ampoule pendant 2 semaines. Au 10^e jour, le malade commence à s'alimenter normalement sans trouble.

La convalescence est extrêmement rapide, sans asthénie, sans perte de poids.

OBSERVATION III

Mme B..., 36 ans. *Etat grippal* remontant à 2 jours. Enchifrènement, angine, céphalée, courbature, température 38°5.

A l'examen, les poumons, le cœur sont normaux. Le foie ne présente aucune sensibilité ni augmentation de volume.

Au 3^e jour, la malade présente une poussée d'urticaire, du subictère, un état saburral des voies digestives avec des selles sensiblement décolorées. Les urines sont à 850 cc., un peu foncées (pigments biliaires ++). On commence immédiatement le traitement à l'extrait hépatique buvable (une ampoule quotidienne de 12 cc. correspondant à 100 gr. de foie en nature).

Dès le lendemain, les urines passent à 1.800 gr., la température maxima à 38°1. Les nausées dont se plaignait la malade disparaissent complètement.

Les jours suivants, le taux des urines se stabilise entre 1.200 et 1.300 cc. La température oscille entre 37°4 et 37°8, les selles sont de couleur et de consistance normales.

L'affection évolue en 8 jours, sans séquelles.

Le traitement par l'extrait hépatique est poursuivi pendant une quinzaine de jours.

Dans ces trois observations, le retentissement de l'infection sur l'état hépatique était — cliniquement — extrêmement marqué, surtout dans les deux premiers cas.

Les résultats que nous avons constatés étaient si encourageants qu'ils nous ont engagé à essayer l'extrait hépatique dès le début des infections aiguës, avant même d'attendre une quelconque manifestation de leur retentissement hépatique.

Les malades dont nous rapportons ci-dessous les observations (en collaboration avec le D^r TCHÉKOFF) présentaient un mauvais état général, avec intolérance gastrique à peu près complète depuis plusieurs jours.

Ces carences alimentaires risquent non seulement d'augmenter le fléchissement des phénomènes de défense, mais aussi de prolonger indéfiniment la convalescence, faisant courir au sujet tous les dangers des récidives.

L'administration d'extrait hépatique chez ces malades avait ainsi un triple but : 1) remplacer et exciter la fonction antitoxique hépatique; 2) stimuler l'hématopoïèse; 3) renforcer l'action du foie sur la digestion.

Cette thérapeutique fut donc effectuée dès le pre-

mier jour de la maladie (en même temps que les symptômes infectieux étaient traités par les procédés classiques).

OBSERVATION I

J. B..., 2 ans. Broncho-pneumonie (à répétition) chez un enfant débile.

A l'auscultation, on a constaté un double foyer d'hépatisation.

L'enfant qui avait antérieurement souffert de troubles gastro-intestinaux présente une intolérance gastrique complète et des phénomènes de déshydratation. Température 39°8.

Le premier jour, il reçoit en même temps qu'une injection de sérum glucosé, une ampoule d'extrait hépatique (12 cc. correspondant à 100 gr. de foie en nature), puis une bouillie légère de farine maltée.

L'amélioration, en 24 heures, est impressionnante. La bouillie a été parfaitement tolérée ainsi que quelques cuillerées à café de tisane très sucrée.

Le traitement est continué aux mêmes doses les jours suivants.

Les modifications de l'état général sont extrêmement rapides. Le rein fonctionne normalement. L'intolérance gastrique n'a pas réapparu. Les phénomènes pulmonaires régressent.

L'état de guérison complète est obtenu au bout de 15 jours de traitement.

OBSERVATION II.

V. D..., 9 ans. *Polyarthrite infectieuse* à la suite d'une amygdalite cryptique.

L'enfant est dans un état général extrêmement sévère : torpeur, intolérance alimentaire complète.

Sans interrompre un traitement par une sulfanilamide injectable institué la veille, on administre chaque jour une ampoule d'extrait hépatique per os. Comme dans l'observation précédente, l'action sur les troubles gastriques, sur l'asthénie et la somnolence s'opère au cours des premières 24 heures.

En 60 heures (l'enfant a absorbé 3 ampoules), l'état général est transformé.

Le traitement est continué pendant 1 mois. Au 10^e jour, l'enfant est en état de supporter l'ablation des amygdales, suivie de guérison complète.

Les résultats furent aussi nets dans l'évolution de *trois rougeoles* et dans *un cas de méningite cérébro-spinale*.

Rougeole.

Cette affection avait frappé des enfants de 5, 7 et 11 ans, dont l'état de santé était très précaire.

Chez les trois malades, dès la période de début, l'asthénie et l'anorexie étaient frappantes. Il était à peu près impossible de faire ingérer aux petits malades plus de quelques cuillerées à café de liquide sucré ou de bouillon de légumes.

Dès le second jour de l'infection confirmée, on fit absorber à chacun une ampoule d'extrait hépatique per os diluée dans très peu de liquide sucré. Dans les trois cas, la médication fut parfaitement tolérée — et bien que l'éruption fut sévère — elle évolua rapidement, sans séquelles, avec une convalescence rapide.

Méningite cérébro-spinale.

Dans ce cas que nous avons traité par la méthode classique (sérothérapie) en y adjoignant dès le premier jour l'opothérapie hépatique, nous avons été frappé par la résistance du malade (17 ans) à la prostration, à l'amaigrissement et par la brièveté de l'évolution de la convalescence.

OBSERVATION

M. R. C..., 63 ans. *Grippe et pneumonie insidieuse* chez un homme ayant fait antérieurement une myocardite et présentant de brusques chutes de tension.

L'affection évolue sans température élevée, 38°3 en moyenne, avec une forte dyspnée et des troubles digestifs (anorexie, vomissements) aboutissant peu à peu à une intolérance alimentaire complète. L'état général est très mauvais. En plus d'un foyer d'hépatisation obstruant le lobe inférieur gauche, les signes de congestion sont décelables du haut en bas de chaque poumon.

Antérieurement, on avait provoqué un abcès de fixation, procédé à des vaccinations, sans résultat appréciable.

Le malade fut alors soumis à l'extrait hépatique. Pendant une semaine, à part quelques boissons sucrées, il ne reçut aucune autre alimentation que 2 ampoules par jour correspondant au total à 200 gr. de foie en nature qui furent toujours bien tolérées.

On assista à une modification nette de l'état : amélioration de l'asthénie, possibilité de lever le malade quelques heures par jour. Au 8^e jour, la reprise d'alimentation fut possible.

Le traitement fut maintenu pendant toute la durée de la convalescence, qui s'accompagne d'une légère reprise de poids.

OBSERVATION

Mme D..., 35 ans. *Septicémie consécutive à une fausse couche.*

L'infection remonte à une dizaine de jours, elle a débuté immédiatement après la fausse couche. La température oscille entre 38°5 et 39°. Le ventre est douloureux, on constate l'existence de pertes muco-sanguinolentes non fétides, peu abondantes.

Un curettage pratiqué au 6^e jour arrête les symptômes locaux abdominaux, mais ne modifie en rien l'état général.

Les voies digestives sont saburrales, les urines pauvres (450 cc.). La malade est prostrée.

L'examen ne décèle aucun signe pathologique particulier au niveau du cœur, du poumon ou du foie.

La malade reçoit alors deux injections intra-musculaires quotidiennes d'un extrait hépatique, dont 2 cc. correspondent à 10 gr. de foie en nature.

Au 3^e jour, la température maxima est tombée à 37°8. Les urines sont à 600 cc. La somnolence s'atténue. Le traitement est continué aux mêmes doses. Au 5^e jour, la diurèse s'installe à 1.500 cc. et oscille les jours suivants entre 800 et 1.200.

La température maxima passe 37°4, en même temps que le fonctionnement du tube digestif redevient normal (possibilité d'alimenter la malade, selles normales).

A partir de la seconde semaine, on pratique seulement une injection quotidienne.

Un examen du sang pratiqué au début du traitement avait fait constater l'existence d'un état anémique dû vraisemblablement aux hémorragies : 2.560.000 Gl. R., hémoglobine (méthode Gowers) 26 %.

A la fin de la troisième semaine, l'état de guérison étant réalisé, on procède à une nouvelle numération qui donne les chiffres suivants : Gl. R. 4.600.000, Hémoglobine (méthode Gowers) 80 %.

Par analogie avec les excellents résultats obtenus dans la lutte contre les intoxications, non seulement les intoxications endogènes (urticaire, asthme, migraine, etc...) mais dans les intoxications médicamenteuses : arsénobenzènes, bismuth, nous avons pensé

à l'emploi systématique de l'opothérapie hépatique à titre préventif toutes les fois que l'évolution d'une infection justifiait l'utilisation de produits dérivés des sulfanilamides couramment utilisés actuellement. Afin d'éviter les divers incidents parmi lesquels les troubles sanguins sont extrêmement fréquents et qui ont été signalés à propos de la récente chimiothérapie anti-infectieuse, nous avons toujours administré en même temps que ces médicaments les extraits hépatiques, soit par la voie orale, soit par la voie parentérale. L'une et l'autre nous ont paru présenter la même efficacité aux doses que nous avons employées : une ou deux ampoules d'extrait buvable correspondant à 100 grammes de foie en nature per os, une ou deux injections de 2 cc. d'extrait injectable correspondant à 10 grammes de foie par voie intra-musculaire.

Nous avons ainsi suivi : deux broncho-pneumonies (enfants de 7 et 10 mois), trois cas de grippe avec bronchite aiguë, deux broncho-pneumonies chez des adultes, un érysipèle, une infection puerpérale.

L'hépatothérapie était administrée en même temps que la médication à la sulfanilamide. Malgré l'état précaire des malades, et bien que certains d'entre eux aient présenté des atteintes hépatiques antérieures, la chimiothérapie a été tolérée sans incident, sans retentissement hépatique ou sanguin.

Poursuivie après la cessation des phénomènes aigus, nous avons constaté un raccourcissement du temps de la convalescence avec une reprise rapide d'un état organique normal.

CONCLUSIONS

Nous avons essayé l'action anti-toxique des extraits hépatiques sur le cours d'affections aiguës : grippe, broncho-pneumonie, polyarthrite, septicémie, rougeole, etc... chez le jeune enfant et chez l'adulte. L'extrait fut administré aussi précocement que possible, soit par voie orale : une à deux ampoules quotidiennes d'extrait buvable dont 12 cc. correspondaient à 100 grammes de foie en nature, soit par voie parentérale, une à deux injections de 2 cc. d'extrait correspondant à 10 grammes de foie en nature.

Parallèlement, nous procédions à la thérapeutique symptomatique classique de ces affections.

La plupart des malades traités présentaient une intolérance alimentaire complète.

Nous avons constaté, parfois au bout des vingt-quatre premières heures suivant l'installation de l'hépatothérapie une action nette :

a) sur les phénomènes d'intoxication générale : céphalée, somnolence, torpeur;

b) sur les phénomènes digestifs : disparition des vomissements, des nausées, des selles diarrhéiques;

c) sur le fonctionnement hépato-rénal (disparition du subictère, de l'ictère, recoloration des matières,

augmentation de la diurèse, disparition des pigments biliaires et de l'urobiline dans l'urine);

d) sur l'évolution de la durée de l'infection et de la durée de la convalescence (suppression des rechutes, des asthénies traînantes).

L'emploi systématique de l'hépatothérapie à titre préventif chaque fois que la gravité de l'infection justifiait l'utilisation d'un traitement par les dérivés de la sulfanilamide nous a semblé éviter les divers incidents signalés à propos de ces médications, même lorsqu'elles étaient appliquées chez des sujets en bas âge ou qui présentaient un état général précaire.

Vu : Le Président de la Thèse,

LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu : Le Doyen,

M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1929. ASADA et SATO. — Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, T. XIV, pp. 176-179, 180-197.
- MORISHITA. — Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, T. XIV, pp. 167-175.
1930. GARNIER et RUDAUX. — Les bases expérimentales de l'insuffisance hépatique. *Ann. de Méd.*, 27, pp. 248-259.
- SATO. — Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, XV, pp. 457-466, 467-475, 476-480, 481-491, 492-506.
1933. SATO. — Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, T. XX, N° 5-6, 20 mars.
- YOSHIDA. — Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, T. XX, N° 5-6, 20 mars.
- Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ. of Exp. Méd.*, T. XX, pp. 420-428. *Ibid.*, T. XXII, pp. 342-378.
1934. AZERAD. — Le foie en tant que glande endocrine. L'opothérapie hépatique. *Ann. Thér. Biol.*, 15 janv., pp. 276-310.

- BARBERA. — Le fonctionnement du foie chez les tuberculeux. *Il Policlinico* (sez. prat.), T. 41, N° 50, 17 déc., p. 1965.
- GUTMANN et ROTHENHEIM. — Rôle du foie et des préparations hépatiques dans le traitement des maladies allergiques. *Deut. Med. Woch.*, N° 47, pp. 1788-1790.
- HECKMANN. — Les fonctions de la vésicule biliaire considérée comme régulatrice de la circulation entéro-hépatique et comme organe désintoxicant. *Klin. Woch.*, T. XIII, N° 21, 26 mai.
- YOSHIDA. — Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, T. XXIII, pp. 425-442.
1935. ASANO. — Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, T. XXVII, pp. 99-108.
- GIRBAL. — L'asthme tuberculeux. *Paris Méd.*, N° 25, 27 avril.
- GOVINDAN NAIR. — Traitement de la variole par le foie. *Advance Therapy*, Vol. 7, N° 2, Avril, p. 50.
- LEE. — Etudes pharmacologiques sur les propriétés désintoxicantes du foie. Etudes histologiques. *Mitt. Med. Ges. Tokio*, Vol. 49, p. 200.
1935. RAIMONDI et d'AMATO. — Les rapports de l'état allergique et des fonctions hépatiques dans la tuberculose pulmonaire. *Archivos de Tisiologia*, Buenos-Ayres, T. II, Juil.-Sept., N° 3, pp. 222-226.
- SHIBATA. — Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ.*

- of Exp. Med.*, T. XXVI, N° 5-6, p. 470.
Ibid., pp. 31-45.
- TAKAMATSU. — Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, T. XXVI, pp. 46-51.
- YOSHIDA. — Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, T. XXVI, pp. 52-59.
1936. BOCCA. — L'insuffisance hépatique des alcooliques. *Journ. de Méd. de Lyon*, N° 404, 5 nov., pp. 701-718.
- DE LUNA. — L'insuffisance hépatique infantile. *Gaz. Méd. de France*, T. 43, N° 12, 15 juin, pp. 593-594.
- DESOILLE. — Indications préventives et curatives de l'opothérapie hépatique (en dehors des anémies). *Gaz. Méd. de France*, T. 43, N° 16, 15 oct., pp. 825-835.
- GOUDE et GIRARD. — Le traitement du « delirium tremens » par le somnifène, l'extrait hépatique injectable et l'huile camphrée associés. *Arch. Méd. d'Angers*, N° 3, Mars, pp. 33-37.
1936. ISSEI HORIUTI. — Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, T. 29, N° 1-2, 10 juill., pp. 67-70.
- KAMEN. — L'hormone hépatique antitoxique et son emploi thérapeutique. *Arztl. Nachricht.*, N° 28, 1^{er} nov.
- LYON. — Pourquoi et comment utiliser l'hépatothérapie en dehors des anémies graves. *Bull. Méd.*, N° 43, 24 oct. pp. 701-702.
- SAINT-GIRONS. — L'insuffisance hépatique chez l'enfant. *La Pédiatrie Pratique*, N° 10, 15 oct.,

- pp. 19-25. *Concours Méd.*, N° 6 bis, 12 fév., pp. 429-434.
- SHIBATA. — Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, T. 28, pp. 73-81.
- SCHIAPPOLI. — Action antitoxique des préparations hépatiques contenant le facteur anti-anémique. *Clin. Med. Italiana*, Nov., p. 729.
- VARAY. — Travaux récents sur la fonction antitoxique du foie. *Presse Méd.*, N° 105, 30 déc., pp. 2118-2120.
1937. BELANESCU et DERIN. — Fonction hépatique et importance de son étude dans la tuberculose. *Ztschr. f. Tbk.*, T. 77, N° 5-6, pp. 372-376.
- COTTINI. — Recherches sur l'influence de l'extrait hépatique et hypophysaire (prolan) dans quelques pyodermites. *Giorn. Italiano di Derm. e Sifil.*, Vol. 78, N° 1, Fév., p. 23.
- HORINTI. — L'action de l'hormone désintoxicante du foie sur le venin de cobra. *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, T. 29, p. 67.
- MATTEI et RECORDIER. — Le rôle de l'insuffisance hépatique dans la genèse des délires toxi-infectieux et leur traitement par les extraits de foie. *Nutrition*, T. VII, N° 2, pp. 89-102.
- WILSON et CAREY. — Injections parentérales d'extrait hépatique dans le traitement de la pneumonie. *Amer. Journ. of Med. Sc.*, Juin, p. 752.
1938. MINAGAWA. — Etudes sur l'hormone désintoxicante du foie (Yakriton). *The Tohoku Journ. of Exp. Med.*, T. 32, pp. 163-176, 177-189, 190-197.

